

## 論文の要約

報告番号	甲 乙	第 号	氏名	太田 雅士
学位論文題目	4'-セレノRNAの化学合成と性質解析およびRNA干渉法への応用			
<p>近年、従来の医薬品が狙えない分子を標的とすることが可能な革新的新薬の創出へ向けて、核酸医薬の開発に高い期待が寄せられている。しかし、天然型の核酸は生体内の核酸分解酵素により分解を受けてしまう。この問題を克服するためにこれまでに様々な「化学修飾核酸」の開発が盛んに行われている1)。</p> <p>当研究室では、ヌクレオシド糖部4'位酸素原子を同族元素である硫黄原子へと置換した4'-チオRNA (図1) を開発し、このものがRNAとの高い二本鎖形成能ならびに核酸分解酵素抵抗性を有することを明らかとしている2)。また、4'-チオヌクレオチドを導入したsiRNAが高い遺伝子発現抑制効果を示すことも明らかとしている。そこで本研究では酸素のもう一つの同族元素であるセレン原子に着目し、4'-セレノRNA (図1) の合成に着手した。4'位をセレン原子へと置換することで4'-チオRNAと同様に、核酸医薬応用に適した性質を持った化学修飾核酸となることが予想される。しかし当研究室において、これまで合成に成功した4'-セレノRNAは4'-セレノウリジンのポリマーに留まっており、詳細な性質解明に至っていない3)。本研究では4'-セレノRNAの性質解明へ向けて、4種の4'-セレノリボヌクレオチドを合成し、それらすべてを導入した4'-セレノRNAの合成を達成、その性質解析を行った。</p> <p>その結果、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 4'-セレノRNAはRNAに対して天然型RNAと同等の二本鎖形成能を示すことが明らかとなった。</li> <li>2) 50%ヒト血漿中、天然型RNAが10秒以内に分解される条件において4'-セレノRNA (t<sub>1/2</sub> = 111 min) は4'-チオRNA (t<sub>1/2</sub> = 28 min) を凌駕する高い核酸分解酵素耐性を有していた。</li> <li>3) 通常、天然型RNAの二本鎖はA型らせん構造を有し、糖部パッカリング様式はN型を採用する (DNAはB型らせん構造、糖部パッカリング様式はS型)。X線結晶構造解析の結果、4'-セレノRNAの全体構造は天然型RNAと同様A型らせん構造を有することが明らかとなった。一方で、糖部パッカリング様式はN型とS型が混在することが明らかとなった。</li> </ol> <p>さらに、4'-セレノヌクレオチドを導入したsiRNAによる遺伝子抑制効果を評価したところ天然型siRNAと同等のRNAi活性を示した。また、一般に化学修飾が困難とされるsiRNAのガイド鎖5'末端から2番目の位置に置いてセレノ修飾が許容されることが明らかとなった。</p>				

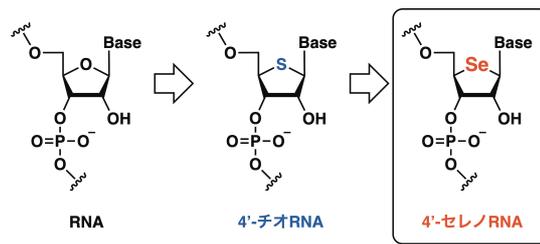


図 1. 4'-セレノ RNA の構造

- 1) S. Shukla et al., ChemMedChem. 2010, 5, 328.
- 2) S. Hoshika et al., Nucleic Acids Res. 2004, 32, 3815.
- 3) N. Tarashima et al., Org. Lett. 2014, 16, 4710.